

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE 70 N

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, René, Alexandre MADRU

Né le 9 Septembre 1929 au MANS (Sarthe)

présentée et soutenue publiquement le 1957

**PENICILLINOTHERAPIE
D'UNE MALADIE D'OSLER
ALLERGIQUE A LA PENICILLINE**

Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT (Professeur)

D. P. TAIB

8 Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1957

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques, René, Alexandre M A D R U

né le 9 septembre 1929 au Mans (Sarthe)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

PENICILLINOTHERAPIE

D'UNE MALADIE D'OSLER

ALLERGIQUE A LA PENICILLINE

--:-

Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT
(Professeur)



D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. et aux Sports	} CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	{ Hôtel-Dieu MENEGAUX
	{ Salpêtrière MOULONGUET
	{ Cochin QUENU
	{ Beaujon SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et orthop.	} MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et d'orthop.	} FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	} DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET

Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	} DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	{ BARIETY
	{ JUSTIN-BESANÇON
	{ MOREAU
	{ de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	{ PASTEUR-VALLERY
	{ RADOT
Cliniques obstétricales	{ LANTUEJOUL
	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU	Pat. chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB OLIVIER (Cl.) POILLIEUX THOMERET VERNE (J.M.)
Bactériologie	(CHRISTOL NEVOT	Pat. expéri- ment.	(MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAT WOLFROMM (POLONOVSKI Cl.)
Biol. Méd.	(BOURLIERE ETTORI POLONOVSKI J.		
Chimie méd.	(DUPERRAT TUCHMANN COUJARD N.		
Dermato-syph.	(CORNET BOYER DEPARIS		
Embryologie	(BASTIN DEROBERTE GAULTIER HADENGUE	Path. Méd.	(LAMEOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAT WOLFROMM (POLONOVSKI Cl.)
Histologie	(DAVID LHERMITTE GRASSET LE LORIER		
Hygiène	(LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY		
Mal. infect.	(BASTIN DEROBERTE GAULTIER HADENGUE		
Médecine légale et du Trav.)	(DAVID LHERMITTE GRASSET LE LORIER		
Neurochir.	(DAVID LHERMITTE GRASSET LE LORIER		
Neurologie	(LHERMITTE GRASSET LE LORIER		
Obstétrique	(LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY		
Ophtal- mologie)	(BREGÉAT DESIGNES	Pédiatrie	(MOZZICONACCI JOSEPH
Orthopédie	(JUDET AUBRY MADURO	Pharmacol.	(Melle LEVY BARGETON DEJOURS PARROT
Oto-rhino- laryngol.)	(MADURO BRUMPT CHABAUD ABOULKER	Physiol.	(DEJOURS PARROT
Parasito.	(BRUMPT CHABAUD ABOULKER	Physique	(DJOURNO GOUGEROT
Parasito.col.	(CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX	Pneumo-phtis.	(KREIS BARUK PICHOT
Pat. chir.	(BARCAT BAUMANN CAUCHOIX	Psychiatrie	(BARUK PICHOT

	MM.		MM.
Psych.infant.	N...	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE
Stomato.	{ CHAPUT Mme		
	{ CERNEA		

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	...
	{ HUGUIER		
Clin.Chir.	{ LEGER	Clinique Méd.	{ DREYFUS
	{ PADOVANI		{ HAGUENAU
	{ ROUX		{ KOURILSKY
Clinique}	{ ECALLE		
obstét. }	{ MAYER		
Clin.opht.	OFFRET		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTEUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Bibliothécaires { Melles DUMAITRE
LE NOIR
LAURENT
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs
et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A ma Femme

et à mon Fils

Je dédie ce travail en
témoignage du profond
sentiment qui nous unit.

A mes Parents

Qu'ils trouvent ici un
témoignage de ma profonde
affection.

A toute ma Famille.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

Professeur de Clinique Médicale
Propédeutique,
Membre de l'Académie Française
Membre de l'Académie nationale de
Médecine
Grand Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse.

Hommages très respectueux et
reconnaissants.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. DOMART
Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous donner,
avec son opinion autorisée,
son appui bienveillant.

Hommages très respectueux et
reconnaissants.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. WOLFROMM

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a guidé
dans son élaboration.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre profond respect et de
notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur ARBELTIER

Médecin-Chef de l'Hôpital de Coulommiers

En remerciement de l'amitié et
de la sympathie qu'il a bien
voulu nous témoigner.

A Monsieur le Docteur QUINQUET

Médecin-Adjoint de l'Hôpital de Coulommiers

Qui a toujours été pour nous un
conseiller et un ami.

Aux Docteurs BASTIEN, PERRIN, PIEQUET et
VERNANT

Médecins de l'Hôpital de Coulommiers

PENICILLINOTHERAPIE D'UNE MALADIE D'OSLER
ALLERGIQUE A LA PENICILLINE

- :-

INTRODUCTION

-:-

En 1906, le terme d'allergie est employé pour la première fois par Von PIRQUET. Certes, les anciens manuels faisaient bien état de manifestations considérées aujourd'hui comme allergiques telles que l'asthme, l'urticaire, l'eczéma ou le rhume des foins.

Mais l'allergie comprenait alors dans l'esprit de Von PIRQUET, aussi bien des réactions d'immunité, que des réactions d'hypersensibilité.

Aussi en 1911, les Américains, à la suite de leurs travaux et par analogie aux réactions de Von PIRQUET, définissent les affections allergiques comme étant des réactions par hypersensibilité.

Quelques années auparavant, RICHET et PORTIER avaient défini l'anaphylaxie "comme étant l'état d'un individu qui, sensibilisé par l'introduction d'une substance dans son organisme, est susceptible de réagir violemment à cette substance". L'anaphylaxie n'est donc en réalité qu'une modalité de l'allergie, réaction d'hypersensibilité.

Les manifestations allergiques observées résultent de l'union, d'une part, des antigènes ayant pénétré dans les tissus ou les humeurs, et, d'autre part, des anticorps qui s'y trouvent, et suivant que ces anticorps se fixeront sur un organe ou circuleront dans les humeurs, on parlera d'allergie tissulaire ou d'allergie humorale. Il semble d'ailleurs que les anticorps se fixent avec prédilection sur les organes ayant subi des traumatismes répétés ou une affection locale, expliquant ainsi les manifestations observées.

Quant aux agents déterminant des réactions allergiques, les allergènes, ils sont nombreux . Ils pénètrent dans l'organisme par des voies très variées : respiratoires (pollen, moisissures, poussière, plumes, poils), digestives (oeufs, viandes, poissons ou produits de dégradation des aliments), par contact cutané (ciment, lessives...) ou par voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse.

Nous abordons alors le problème de l'allergie médicamenteuse, problème très vaste puisque la plupart des produits sont capables de donner des réactions d'hypersensibilité.

En effet, depuis l'avènement des antibiotiques, les cas d'allergie médicamenteuse se sont multipliés et si, le plus souvent, ils se résument à des réactions simples, telles que l'urticaire, ils tendent de plus en plus à devenir graves, aboutissant à des réactions telles que le shock anaphylactique et même à des issues fatales. Pour KERN et WIMBERLEY, la pénicilline semble être la tête de liste des agents médicamenteux dans la diversité, la fréquence et la gravité des sensibilités qu'elle détermine.

Pourquoi la pénicilline ? Il faut alors remarquer que la pénicilline est apparue la première, que rares sont les personnes qui aujourd'hui n'en ont pas encore reçu, enfin que les médecins la prescrivent pour des cas où son emploi n'est pas absolument nécessaire.

Du fait de cette utilisation inconsidérée, nous multiplions les chances d'une allergie à la pénicilline, de sorte qu'un problème thérapeutique difficile à résoudre se trouve parfois posé : traiter un sujet présentant une maladie sérieuse et allergique à la pénicilline. Nous pouvons la plupart du temps changer d'antibiotique, en nous guidant sur les résultats de l'antibiogramme. Mais lorsqu'il s'agit d'une

maladie d'Osler, où la base de la thérapeutique repose essentiellement sur l'emploi de la pénicilline, le problème devient difficile à résoudre, d'autant plus qu'il faut dans ce cas obtenir de l'antibiotique une action bactéricide. Or les autres antibiotiques, tels que la terramycine, le chloramphénicol, l'érythromycine, ou l'auréomycine, possèdent surtout une action bactériostatique qui favorisera par conséquent les rechutes.

Ce dernier problème retiendra tout particulièrement notre attention.

Nous nous proposerons donc de donner un aperçu des réactions allergiques à la pénicilline, en insistant surtout sur les accidents graves et de consacrer l'essentiel de notre travail à un cas de maladie d'Osler, qui nous fut soumis l'an dernier, et qui posait un problème thérapeutique particulièrement difficile à résoudre, les autres antibiotiques s'étant révélés sans action sur un malade allergique à la pénicilline.

LES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES A LA PENICILLINE

-:-

Au cours de ces dernières années, les publications médicales mentionnent un nombre sans cesse croissant de réactions allergiques à la pénicilline. Cet état de fait semble résulter de l'emploi de doses fortes et répétées. Selon les auteurs américains, le pourcentage des individus sensibles à cet antibiotique varierait de 5 à 10 %.

Elles surviennent le plus souvent chez des personnes souffrant d'asthme ou de rhume des foins.

Elles peuvent être divisées en deux catégories, d'une part, les accidents allergiques graves (shock anaphylactique et réaction type maladie du sérum) et d'autre part, les manifestations allergiques simples (cutanées, respiratoires, digestives, sanguines...).

LES ACCIDENTS ALLERGIQUES GRAVES

Ce sont les plus importants, les plus sérieux, le pronostic vital étant parfois en jeu. Apparaissant pour 90 % des cas chez des malades ayant déjà présenté des manifestations allergiques mineures à la pénicilline, ils peuvent survenir, soit sous forme de réaction immédiate (cas du shock anaphylactique), soit sous forme de réaction retardée (cas d'une réaction type maladie du sérum).

A/- LE SHOCK ANAPHYLACTIQUE

Il est responsable d'un nombre de morts sans cesse croissant. Le premier cas fut signalé par WILLENSTER en 1946, le deuxième en 1949, mais durant les années 1951 et 1952, 15 cas furent rapportés, et en 1956, la littérature faisait état de 36 cas de décès dûs à la pénicillinothérapie. En fait, nombre de cas mortels ne furent pas signalés, et FEINBERG aux U.S.A. estime à 1.000 le nombre de morts imputables à un shock anaphylactique à la pénicilline. Il semblerait donc que les réactions fatales soient de plus en plus fréquentes au fur et à mesure que s'étend l'emploi de cet antibiotique.

Encore convient-il d'ajouter à tous ces décès les nombreux types de réactions allergiques, d'évolution chronique, consécutifs au shock anaphylactique et qui dans le temps se révélèrent fatals : ainsi les dermatites exfoliatrices, les lésions vasculaires chroniques irréversibles, certaines périartérites noueuses. En outre, chez les syphilitiques morts de réactions d'Herxheimer, un facteur de sensibilité peut avoir été en cause chez un certain nombre d'entre eux. Enfin, combien de cas ne furent-ils pas signalés ou attribués à une hypersensibilité à la pénicilline?

Son importance est telle que KERN et WIMBERLEY n'hésitent pas à affirmer que la pénicilline a remplacé les sérums étrangers comme cause principale de shock anaphylactique.

Il apparaît, dans 90 % des cas, chez des sujets ayant présenté au cours d'une pénicillinothérapie antérieure des symptômes allergiques mineurs, tels que l'asthme ou l'urticaire.

Caractères du shock anaphylactique :

Le shock anaphylactique est caractérisé par la brutalité de son apparition. Il survient dans les minutes qui suivent l'administration de l'antibiotique et sa sévérité et sa gravité seront d'autant plus grandes qu'il apparaîtra plus précocement, la majorité des shocks fatals survenant en quelques secondes, au plus en quelques minutes.

Le malade se plaint de,paresthésies, de brûlures de la face et des mains, de prurit généralisé, de nausées, de vomissements, parfois de douleurs thoraciques violentes, d'algies précordiales intenses, sa respiration devient difficile, rapide, courte et superficielle, accompagnée d'accès de toux et de suffocation. Il présente une cyanose généralisée, sauf au point d'injection où on notera une grande zone blanche radiée ; il devient anxieux, faible, la tension artérielle s'effondre, tandis que le pouls est imprenable, les bruits du coeur affaiblis, le plus souvent masqués par des râles crépitants, traduisant un oedème pulmonaire. La perte de connaissance qui suit parfois, peut aller au coma, aux convulsions toniques et à la mort en un temps qui varie de quelques minutes à quelques heures. Parfois, la mort est si rapide que le traitement ne peut être entrepris, elle paraît alors secondaire au shock ou à l'asphyxie.

A l'autopsie, les examens révéleront un encombrement muqueux important de l'arbre trachéo-bronchique, un oedème des poumons et des bronches, avec petites hémorragies, quelquefois de l'emphysème, une congestion de la rate et des reins. L'examen microscopique montrera parfois une congestion modérée de la rate et des reins, des hémorragies pétéchiâles des poumons, du grêle ou du côlon. Mais les examens macroscopiques et microscopiques pour-

ront être négatifs surtout si la mort apparaît en quelques secondes.

Si le malade survit à cet accident dramatique, les heures suivantes, il restera hébété, abattu, tremblotant, avec soif importante, et même dans certains cas, incontinence d'urines. Une urticaire généralisée ou un asthme suivront sa guérison.

Aucune voie d'administration ne met à l'abri d'un tel accident et si la plupart des shocks sont consécutifs à une injection intramusculaire, des cas ont été signalés à la suite de l'administration de pénicilline par voies orale, sous-cutanée, intra-dermique, en aérosols, en instillation nasale ou en pommade.

La dose d'antibiotique déclenchante n'intervient pas non plus. BIERLEIN signale le cas d'une infirmière allergique à la pénicilline, et qui fit un shock sévère avec 0,000003 unités en intra-dermique, alors qu'il recherchait son degré de sensibilité.

Le shock frappe principalement les adultes, mais quelques cas sont néanmoins signalés chez les enfants.

Parfois, aucune pénicillinothérapie antérieure n'est retrouvée dans les antécédents et on suppose alors que la sensibilisation à la pénicilline s'est faite, soit par le lait maternel, ou par la circulation placentaire s'il s'agit d'un jeune enfant ou, par le lait d'une vache ayant reçu cet antibiotique, s'il s'agit d'un adulte.

Enfin, toutes les formes de pénicilline peuvent en provoquer en remarquant toutefois la moindre fréquence des cas consécutifs à l'emploi de pénicilline aqueuse.

D'autre part, au cours de ces dernières années, les laboratoires ont lancé sur le marché, des formes de pénicilline injectable, qui maintiennent une forte concentration sanguine, pendant une quinzaine de jours. Il se pourrait que cette présence constante de pénicilline soit une cause de shock anaphylactique.

Le traitement repose essentiellement sur l'emploi d'adrénaline au 1/1000 en injection intra-veineuse (0,5 à 1 cm³ à renouveler dans les minutes qui suivent si aucune amélioration ne survient), de l'aminophylline en intra-veineuse pour lutter contre le spasme bronchique, l'oxygénothérapie et les perfusions de plasma contre l'anoxie et le shock. On y adjoindra les analeptiques cardio-vasculaires, les anti-histaminiques, le gluconate de calcium, parfois l'A.C.T.H. et même dans certains cas la respiration artificielle.

B/- REACTION TYPE MALADIE DU SERUM.

KEEFER constate que 3 % des malades recevant de la pénicilline par voies buccale et intramusculaire, présentent des réactions type maladie du sérum.

Réaction retardée, apparaissant en moyenne 10 jours après l'administration de l'antibiotique, elle peut survenir plus tôt, 24 ou 48 heures après (réaction accélérée traduisant une hypersensibilité importante) ou plus tardivement, quelques semaines après.

Elle atteint surtout les malades qui ont déjà reçu de la pénicilline, mais elle peut survenir à la première administration, la réaction allergique apparaissant alors, au moment où des quantités suffisantes d'anticorps ont été produites pour réagir avec les antigènes non encore éliminés.

Les manifestations comprennent du prurit, de l'urticaire, des arthralgies, une fièvre irrégulière prolongée, une éosinophilie sanguine auxquelles s'associent parfois des hydarthroses, de l'albuminurie, une sensation de malaise ou des modifications viscérales et du système nerveux.

La durée de ce syndrome varie de quelques heures à plus d'une année, avec une moyenne de trois semaines.

Enfin, elle atteint fréquemment les enfants.

LES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES SIMPLES

Elles précèdent généralement les accidents graves que nous venons de voir. Elles traduisent un début de sensibilité de l'individu, vis-à-vis de la pénicilline.

Ces manifestations allergiques simples peuvent revêtir des formes très variées, isolées ou associées entre elles : Manifestations cutanées, pulmonaires, digestives ou sanguines pour ne citer que les principales.

A/- LES MANIFESTATIONS CUTANÉES.

Ce sont probablement les plus fréquentes d'entre elles. KERN et WIMBERLEY distinguent :

- l'urticaire
- l'oedème angioneurotique de Quincke
- les dermatites de contact
- les dermatites diffuses
- les dermatites exfoliatrices
- les dermatites vésiculeuses et bulleuses
- les érythèmes noueux et multiformes
- les lupus érythémateux
- le prurit

I L'URTICAIRE.

La plus fréquente de toutes les manifestations cutanées, elle traduit très souvent la première manifestation d'une allergie à la pénicilline.

Localisée ou généralisée, elle survient dans les quelques minutes qui suivent une pénicillinothérapie, mais elle peut aussi apparaître les jours suivants et parfois même après une semaine. Dans ce cas, il s'agit presque toujours d'une urticaire généralisée, massive, pouvant devenir exfoliatrice, bulleuse et même purpurique.

De durée variable, de quelques heures à quelques jours, elle peut aussi persister beaucoup plus longtemps (15 mois dans une observation de WIMBERLEY). Cette urticaire chronique aura alors un profond retentissement sur le moral du malade, aboutissant à une dépression psychique et parfois même au suicide.

Isolée, elle peut aussi s'associer à l'oedème de Quincke, à l'asthme, à des douleurs thoraciques constrictives ou à des troubles généraux, tels que vomissements ou nausées.

Enfin, la crise disparaît le plus souvent totalement sans traitement spécial, pour ne plus se renouveler, mais elle peut aussi réapparaître à intervalles plus ou moins rapprochés et plus ou moins réguliers. Dans ce dernier cas, il s'agit presque toujours de malades ayant survécu à un shock anaphylactique et qui présenteront des poussées urticariennes pendant des années.

2 L'OEDEME ANGIONEUROTIQUE DE QUINCKE.

Oedème blanc, élastique, non prurigineux, il survient très brutalement, presque immédiatement après la prise de l'antibiotique.

Fugace, siégeant le plus souvent à la face, surtout au niveau des lèvres et des paupières, il est parfois si sévère que le malade ne peut plus voir.

Un oedème viscéral s'associe parfois à l'oedème périphérique :

- soit oedème angioneurotique de la glotte, apparaissant après inhalation de poudre de pénicilline, très grave, pouvant entraîner la mort par asphyxie, nécessitant alors une trachéotomie,
- soit oedème gastrique, avec crises douloureuses très violentes, nausées et vomissements pénibles,
- soit oedème intestinal, avec crises douloureuses abdominales et diarrhée,
- soit oedème rectal.

3 LES DERMATITES DE CONTACT.

Elles n'apparaissent qu'après des contacts répétés et fréquents chez des sujets utilisant la pénicilline en pommade ou en aérosols. Dans ce dernier cas, elles siègent sur les régions de la face recouvertes par le masque.

Elles atteignent également le personnel hospitalier et peuvent être si importantes qu'elles entraîneront un arrêt de travail et quelquefois même un changement de service.

Identiques aux autres éruptions de contact, les lésions varient en degré et en extension, selon le degré d'exposition.

4 LES DERMATITES DIFFUSES

Très fréquentes, elles aussi, elles se caractérisent par des rashes passagers, érythé-

mateux, punctiformes ou morbilliformes, parfois eczémateux, survenant après administration de pénicilline, par voies orale ou parentérale.

5 LES DERMATITES EXFOLIATRICES.

La littérature en mentionne un nombre sans cesse croissant. Toutes les voies d'administration peuvent en provoquer. Elles sont parfois de pronostic sérieux : 3 cas mortels ont été signalés et DEZARVIS signale même un cas qui devint hémorragique et gangréné, mais qui survécut miraculeusement.

6 LES DERMATITES VESICULEUSES ET BULLEUSES.

Les lésions sont diffuses, accompagnées de signes généraux intenses. Elles aboutissent parfois à la mort, surtout en cas de lésions bulleuses.

7 LES ERYTHEMES NOUEUX ET MULTIFORMES.

Leur nombre croît sans cesse depuis le premier cas signalé par CORMIA.

8 LES LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINES.

Il semble que leur nombre soit exagéré, mais dans quelques exemples l'allergie à la pénicilline peut être incriminée.

9 LE PRURIT.

Très fréquent, rarement isolé, généralisé, ou localisé à la paume des mains, aux régions génitales, axillaires ou plantaires, il apparaît dans les heures qui suivent la prise de l'antibiotique. Il peut être aussi retardé, durable, au point de retentir sur le psychisme du malade.

B/- LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES.

Ce sont, avec les réactions cutanées, les manifestations allergiques les plus fréquentes.

I L'ASTHME.

L'une des réactions majeures d'une allergie à la pénicilline, il est rarement signalé comme tel par les praticiens.

Parfois isolé, il s'associe le plus souvent à des réactions cutanées, surtout en cas d'aérosolthérapie, à des douleurs variées et à une fièvre élevée.

Il n'a aucune relation avec l'asthme dû à l'inhalation de moisissures, telles que celles de pénicillium.

Enfin, il suit fréquemment la guérison d'un shock anaphylactique.

2 DYSPNEE, WHEEZING.

3 DOULEURS THORACIQUES CONSTRICTIVES.

4 SYNDROME DE LOEFFLER.

Il s'accompagne de fièvre oscillante et d'éosinophilie sanguine. De tels cas ont été signalés après administration de pénicilline huileuse.

5 CORYZA SPASMODIQUE.

C/- LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES ET HEPATIQUES.

1 DOULEURS EPIGASTRIQUES PAROXYSTIQUES.

2 NAUSEES ET VOMISSEMENTS PENIBLES.

3 DOULEURS INTESTINALES PAROXYSTIQUES ET DIARRHEE.

4 MELOENA. (Il est rare)

5 TROUBLES HEPATIQUES.

FELDER signale les premiers cas chez des sujets ayant reçu de la pénicilline alors que leurs tests hépatiques étaient perturbés, mais aucun ictère ne se déclara.

D/- LES MANIFESTATIONS SANGUINES ET CARDIO-VASCULAIRES.

Elles se rencontrent rarement et se divisent en :

I AGRANULOCYTOSE.

Peu fréquente, SPAIN et CLARK en signalent un cas chez un malade qui reçut de la pénicilline avant et après intervention chirurgicale. Les leucocytes tombèrent de 13.000 à 2.800 le 2ème jour, et à 100 le 3ème jour de l'intervention, sans qu'il y ait présence d'un seul polynucléaire neutrophile. Cette agranulocytose s'accompagnait d'érythème maculeux. Après arrêt de la pénicillinothérapie, les leucocytes remontèrent à 10.000.

2 PURPURA.

Il apparaît seul ou associé à une réaction cutanée exfoliatrice ou à une réaction type maladie du sérum.

On a signalé des cas d'hématuries microscopiques et macroscopiques.

3 ALGIES PRECORDIALES ET PALPITATIONS.

4 PERIARTERITE NOUEUSE.

Le nombre de cas rapportés à une hypersensibilité à la pénicilline, a été exagéré. Toutefois, si l'éruption urticarienne, l'oedème

bronchique ou les spasmes de muscles lisses ne laissent aucune trace de modifications structurales, il est maintenant admis qu'il puisse y avoir des réactions allergiques prolongées et plus sévères qui produiront des réactions organiques destructives irréversibles. Il est important de noter que bon nombre de malades présentant une périartérite noueuse sont asthmatiques, ou ont présenté dans leurs antécédents, une réaction type maladie du sérum (HARKAWY en signale 2 cas). Elle survient également chez des malades ayant survécu à un shock anaphylactique. En fait, elle est rarissime.

E/- LES AUTRES MANIFESTATIONS

On peut alors observer :

- une fièvre prolongée, isolée, ou associée à d'autres réactions,
- des frissons, des sueurs profuses, 3 ou 4 heures après l'injection,
- un oedème douloureux des mains et des pieds ou une sensation d'échauffement ou de brûlure à travers le corps, plus marquée à la paume des mains ou à la plante des pieds, et analogue à une injection intra-veineuse de calcium,
- des algies diverses, telles que myalgies généralisées, arthralgies, ou algies précordiales,
- des hydarthroses,
- des fourmillements de la langue, une glossite ou une stomatite,
- une conjonctivite,
- des convulsions,

- une albuminurie ou une néphrite toxique que l'on n'affirmera qu'avec prudence et si d'autres signes d'allergie médicamenteuse coexistent. De plus, l'arrêt de la médication devra entraîner la disparition des troubles qui réapparaîtraient avec une dose minime..

Nous venons de donner un bref aperçu des manifestations allergiques simples, celles qui traduisent le début d'une hypersensibilité à la pénicilline. Malheureusement, à l'exception de celles qui surviennent immédiatement, ces manifestations ne sont que rarement rapportées à l'allergie et une nouvelle administration de pénicilline pourra conduire à des accidents anaphylactiques plus graves : le shock anaphylactique et la réaction type maladie du sérum.

FACTEURS FAVORISANT LA SENSIBILITE A LA PENICILLINE

-:-

Dans la sensibilité à la pénicilline, il faut aussi tenir compte d'un certain nombre de facteurs favorisants, tels que l'administration antérieure de pénicilline, les différentes préparations de cet antibiotique, les voies d'administration, les allergies préexistantes, et la nature de la sensibilité à la pénicilline.

A/- L'ADMINISTRATION ANTERIEURE DE PENICILLINE.

Il est indiscutable que la grande majorité des réactions d'hypersensibilité surviennent sur des malades ayant déjà reçu de la pénicilline. Les réactions sont d'autant plus sévères que cet antibiotique a été administré à doses répétées et prolongées. D'autre part, il existe presque toujours un intervalle de quelques semaines entre la dose non réactive et celle qui déclenche la réaction. De plus, chez un individu sensibilisé, les premières réactions seront de type mincur, et devront donner l'éveil car le malade fera des accidents plus graves si la pénicilline est à nouveau prescrite.

Mais parfois, aucun antécédent de pénicillinothérapie n'est retrouvé. Certains auteurs évoquent alors la possibilité d'une sensibilisation par le lait maternel ou la circulation placentaire s'il s'agit d'enfant très jeune ; d'autres une sensibilisation par le lait de vache, celle-ci ayant reçu de la

pénicilline pour traiter une mastite ; d'autres enfin, que les sujets pourraient être sensibilisés par des injections de médicaments autres que la pénicilline, mais faites avec des seringues ayant auparavant servi à des injections de pénicilline. COLEMAN a particulièrement insisté sur ce mode de contamination, l'ébullition prolongée n'inactivant pas complètement le principe antigénique de la pénicilline.

Enfin certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une allergie croisée entre le pénicillium et la pénicilline. Ce point de vue est combattu par de nombreux médecins, en particulier par FEINBERG qui affirme que "l'allergie à la pénicilline n'a aucune relation avec l'asthme ou le rhume des foins produits par inhalation de moisissures de penicillium."

B/- LES DIFFERENTES PREPARATIONS DE PENICILLINE.

Toutes les préparations de pénicilline peuvent provoquer une réaction chez une personne sensibilisée. Certains ont attribué les accidents anaphylactiques à la procaine associée à la pénicilline. En fait, ROSENTHAL est arrivé à la conclusion que le radical procaine n'était nullement en cause et que la pénicilline, seule, était l'agent sensibilisant responsable des réactions.

Toutefois, la pénicilline G serait moins souvent en cause que les pénicillines retard, responsables d'un grand nombre de réactions, en particulier celles qui comprennent le radical benzyl. Enfin les années 1952-1953 ont vu l'apparition de préparations de pénicilline, maintenant de façon durable une forte concentration sanguine. Peut-être faut-il voir là l'explication d'une recrudescence des réactions allergiques survenues ces dernières années et

en particulier l'augmentation croissante des shocks anaphylactiques.

C/- LES VOIES D'ADMINISTRATION.

Si la plupart des manifestations sont consécutives à une injection intramusculaire, elles peuvent néanmoins survenir après l'administration de la pénicilline, par voies orale, intra-dermique, sous-cutanée ou après instillations nasales, contacts cutanés ou aérosols.

Certains cas de shocks anaphylactiques mortels sont consécutifs à une injection intra-veineuse faite à tort et trop vite. Enfin, quelques auteurs mettent l'accent sur la faible fréquence des accidents secondaires à la prise orale de pénicilline et conseillent fortement cette voie d'administration. Cette différence peut être due au fait que l'emploi de la pénicilline par voie orale est beaucoup moins fréquent que son emploi en injections intra-musculaires.

D/- LES ALLERGIES PREEXISTANTES.

Chez les malades sensibles à la pénicilline, on retrouve fréquemment d'autres allergies telles que l'urticaire, le rhume des foins ou l'asthme pour ne citer que les principales. Ces manifestations sembleraient favoriser l'allergisation du sujet vis-à-vis de la pénicilline d'où l'intérêt d'un interrogatoire sérieux du malade, afin de rechercher, non seulement des antécédents allergiques à l'antibiotique, mais également des antécédents allergiques personnels et familiaux que l'on retrouvera très souvent.

E/- NATURE DE LA SENSIBILITE A LA PENICILLINE. LES TESTS CUTANES DIRECTS ET LEUR VALEUR.

La pénicilline en se comportant comme un antigène provoque la formation d'un anticorps

dans les cellules du système réticulo-endothélial où elle est captée. Or les manifestations allergiques résultent d'un conflit antigène-anticorps. Une partie des anticorps en se fixant dans les tissus détermineront des allergies tissulaires, tandis que les autres, en se déversant dans la circulation sanguine entraîneront des allergies humorales.

Dans la majorité des cas de sensibilité à la pénicilline, les anticorps sont intracellulaires et seront mis en évidence par l'épidermoréaction (cas des dermatites de contact).

Dans les cas de réactions plus sévères, ceux qui par exemple se manifestent par des shocks anaphylactiques, les anticorps circulant sont constamment retrouvés et seront mis en évidence de deux manières : par cuti-réaction ou intradermoréaction ou par la réaction de transfert passif de PRAUSNITZ-KUSTNER.

Ces différents tests sont des méthodes de diagnostic, indirectes et qualitatives. Nous ne parlerons pas des méthodes directes rarement utilisées en clinique, et qui sont surtout du domaine de l'expérimentation.

I L'EPIDERMOREACTION.

Utilisée dans les cas de dermites allergiques et en particulier de dermites de contact où les anticorps sont fixés sur les cellules, elle est pratiquée en déposant sur la peau du dos, un petit carré de gaze imprégné de solution de pénicilline à 50 % que l'on maintiendra 4 jours. Les réactions se font en 24 ou 48 heures, mais elles peuvent être retardées et n'apparaître qu'au bout de 4 jours.

2 La CUTI-REACTION.

Pratiquée en déposant après scarification de la face antérieure de l'avant-bras, une

goutte de solution de pénicilline renfermant 5.000 à 10.000 unités par cm^3 , elle donne en cas de réaction positive un érythème ou une papule en moins de 20 minutes.

3 L'INTRADERMOREACTION.

Elle ne sera faite que si le test précédent est négatif et sur la face antérieure de l'avant-bras. On injecte 0,1 cm^3 d'une solution de pénicilline, renfermant 100 unités par cm^3 . La plupart des malades réagissent en moins de 20 minutes, mais une réaction retardée est possible au bout de 48 heures. Si le test est négatif, pratiquer une autre intradermoréaction de 0,1 cm^3 mais avec une solution renfermant 1000 unités par cm^3 .

4 LA REACTION DU TRANSFERT PASSIF DE PRAUSNITZ-KUSTNER.

On injecte dans un premier temps un dixième de cm^3 de sérum du malade dans le derme d'un sujet normal. Dans un deuxième temps et 24 heures après, on injecte au même point un dixième de cm^3 de solution faible de pénicilline.

La réaction positive se traduit par une zone érythémateuse apparaissant un quart d'heure après, au point d'injection.

CONDUITE A TENIR ET VALEUR DES TESTS.

Si le malade affirme avoir présenté des réactions cutanées à une administration précédente de pénicilline, faire une épidermoréaction pour mettre en évidence cette sensibilité.

Si le malade a montré des réactions anaphylactiques plus sévères, pratiquer d'abord une cuti-réaction, et si celle-ci se révèle négative, faire des intradermoréactions.

Un test positif prouve qu'un nouvel emploi de

pénicilline sera suivi par une réaction anaphylactique : il contre-indique donc son utilisation.

Mais un test négatif ne met nullement à l'abri d'un shock ou de manifestations mineures, car la majorité des sujets allergiques à la pénicilline ne présentent pas d'anticorps dans le sang circulant. D'autre part, cette absence de réaction peut être liée à l'état de la peau ou à l'emploi de médicaments tels que les antihistaminiques de synthèse.

Il faut tenir également compte des fausses réactions positives dues à une sensibilité exagérée de la peau, vis-à-vis du traumatisme provoqué par le test, à une concentration trop forte de la solution testante ou à l'emploi d'une dose trop forte.

Il faut aussi noter que la réponse cutanée n'est pas forcément proportionnelle à l'intensité de l'allergie.

En résumé, les tests cutanés n'auront de valeur que s'il existe des manifestations allergiques nettes et ne seront réservés qu'à la catégorie des sujets qui en présenteront.

COMMENT SUPPRIMER CES ACCIDENTS ?

PROBLEME POSE PAR LA MALADIE D'OSLER.

-:-

Il importe tout d'abord de ne pas prescrire d'antibiotique pour des maladies mineures chez lesquelles un autre traitement aura autant de chances de réussir. Nous éviterons ainsi bien des sensibilisations inutiles.

Mais lorsqu'il s'agit d'un sujet, atteint de maladie sérieuse, et allergique à la pénicilline, plusieurs attitudes thérapeutiques sont possibles:

- administrer la pénicilline sans se soucier des risques,
- administrer la pénicilline conjointement aux antihistaminiques ou à la cortisone,
- supprimer la pénicilline et la remplacer par un autre antibiotique,
- ou faire une désensibilisation à la pénicilline.

A/- ADMINISTRER LA PENICILLINE SANS SE SOUCIER DES RISQUES.

Cette méthode est à rejeter car elle expose le malade aux nombreuses manifestations allergiques que nous venons de voir et en particulier au shock anaphylactique. Or, n'oublions pas que celui-ci est responsable d'un nombre de décès que FEINBERG estimait à 1000 en 1956, et ceci uniquement pour les U.S.A.

B/- ADMINISTRER LA PENICILLINE CONJOINTEMENT
AUX ANTIHISTAMINIQUES OU A LA CORTISONE.

L'emploi des anti-histaminiques fut préconisé par SIMON, SAUGER et BECK. La méthode consiste à injecter 100 milligrammes d'antihistaminiques en même temps que l'on pratique chaque injection de pénicilline. On réduit ensuite progressivement la dose d'antihistaminique jusqu'à 10 milligrammes, dose que l'on maintiendra pendant toute la durée du traitement. L'exemple de BECK illustre la réussite d'une telle méthode dans le traitement d'une endocardite d'Osler bien que certains aient pu prétendre que les antihistaminiques affaiblissaient les moyens de défense de l'organisme.

KEENEY avait d'autre part souligné la diminution des accidents allergiques à la pénicilline en donnant de la cortisone ou de l'A.C.T.H. avant et pendant la pénicillinothérapie. En fait, si des succès furent obtenus, des aggravations assez nombreuses survinrent en particulier dans le traitement des endocardites subaiguës.

C/- SUPPRESSION DE LA PENICILLINE ET REMPLACEMENT PAR UN AUTRE ANTIBIOTIQUE.

C'est la ligne de conduite la plus séduisante, celle à laquelle nous ferons appel chaque fois que nous nous trouverons en présence de sujets allergiques à la pénicilline.

Nous supprimons tous les risques de manifestations anaphylactiques. Il convient alors de choisir d'une part, le nouvel antibiotique, d'autre part, la dose qui est nécessaire, en fonction des résultats de l'antibiogramme, de la concentration sanguine, de l'antibiotique et des réponses cliniques du malade.

Si les résultats thérapeutiques sont généralement excellents, il est des cas où une telle

attitude sera vouée à l'échec : nous voulons parler des endocardites lentes d'Osler où le traitement repose essentiellement sur l'emploi de la pénicilline.

En effet, pour obtenir une guérison de la maladie d'Osler, il est absolument nécessaire de tuer tous les germes responsables. Or il y a une "absence presque complète des réactions locales de défense et, sur le plan général, la réaction de défense ne produit que peu ou pas d'anticorps susceptibles de créer une immunité vraie" (R. FROMENT et J. THIVOLET). Le traitement antibiotique visera donc à se substituer à l'organisme défaillant pour exercer une action bactéricide sur tous les germes présents.

Or deux antibiotiques sont actuellement bactéricides en clinique humaine : la pénicilline et la streptomycine.

En utilisant les autres antibiotiques tels que l'auréomycine, le chloramphénicol, la terramycine et l'érythromycine, nous n'obtiendrons le plus souvent qu'un effet bactériostatique vis-à-vis de l'agent causal, leur action bactéricide étant très faible aux doses usuelles. Ils expliquent ainsi la négativation des hémocultures, la disparition des signes cliniques, mais également leur réapparition dès l'arrêt du traitement. Certes, de nombreux auteurs ont bien tenté de renforcer leur action bactéricide en essayant d'atteindre des concentrations sanguines 5 à 10 fois supérieures à celles indiquées in vitro, mais les rechutes n'ont pas diminué pour autant et l'on peut dire que nous pouvons nous attendre à en avoir 3 fois sur 4 si nous n'employons pas la pénicilline.

Des cas de guérison par érythromycine ou par chloramphénicol ont bien été signalés. Mais il s'agissait peut-être de maladies d'Osler prises à leur début, avant que ne se soient constitués

des gîtes microbiens profonds.

Cette attitude, si sage qu'elle soit, comporte malgré tout un pourcentage de rechute extrêmement important. Nous la conseillons néanmoins surtout s'il s'agit d'une maladie d'Osler diagnostiquée au début, à condition toutefois que l'antibiotique soit donné à fortes doses et suffisamment longtemps. Mais à la première rechute nous serons amenés à utiliser le procédé suivant :

D/- DESENSIBILISATION A LA PENICILLINE.

L'emploi de cette méthode sera nécessaire si nous sommes obligés d'administrer de la pénicilline à un sujet ne réagissant qu'à cet antibiotique.

Certains ont nié son utilité, mais les rapports publiés ces dernières années, semblent bien infirmer ce point de vue surtout si l'on s'en réfère aux nombreuses méthodes utilisées à cet effet.

Le premier cas de désensibilisation fut publié en 1946, par O'DONOVAN et KLORFAJN qui employaient des doses répétées de pénicilline par voie buccale.

PECK en 1947, pratique des injections sous-cutanées à doses progressivement croissantes.

ROBERTS en 1953, désensibilise en employant lui aussi des doses croissantes, mais en leur associant des antihistaminiques de synthèse, afin de prévenir de possibles réactions anaphylactiques. Il poursuit les doses maxima pendant plusieurs mois et à intervalles décroissants.

ALEXANDER, la même année, pratique une désensibilisation des infirmières et des malades d'un service de vénérologie, allergiques à la pénicilline et qui présentaient des dermatites de

contact. Les uns reçurent 50 unités de pénicilline G à la première injection ; la dose fut ensuite rapidement augmentée toutes les trois heures jusqu'à obtenir un total de 200.000 unités par injection. Les autres reçurent une dilution renfermant 30.000 unités de pénicilline par cm^3 ; les doses furent de même augmentées jusqu'à 300.000 unités par injection. Dans l'un comme dans l'autre cas, aucune réaction anaphylactique n'apparut et les infirmières purent reprendre leur service.

O'DRISCOLL en 1955 utilise la méthode suivante, il fait chaque jour une injection intramusculaire, la première de dose double de celle qui n'a produit aucune réaction lors des tests cutanés. Puis il augmente progressivement chaque jour en doublant la dose de la veille, jusqu'à ce qu'une réaction anaphylactique apparaisse. Il donne alors un antihistaminique par voie buccale. Dès qu'apparaît une réaction assez sévère, 100 mg d'antihistaminique sont administrés en intramusculaire, peu avant l'injection de pénicilline ; de plus il marque un temps d'arrêt d'une journée, reprenant ensuite la dose "sensibilisante". Lorsque le sujet tolère un million d'unités, les injections sont poursuivies à cette dose tout en diminuant progressivement l'antihistaminique jusqu'à le supprimer complètement. Six mois plus tard, une intradermoréaction à 10.000 unités, ne provoque aucune réaction, en dehors de celle produite chez le témoin.

Afin de réduire le temps de désensibilisation, l'auteur conseille de donner l'antihistaminique dès la première injection et en intramusculaire. La désensibilisation est alors faite en une quinzaine de jours.

Une autre méthode, celle des auteurs italiens, simple variante de la précédente, consiste à faire toutes les heures pendant 36 heures, des intradermoréactions avec 20 unités tout en don-

nant 100 mg d'antihistaminique par voie buccale. Des injections sous-cutanées, puis intramusculaires sont ensuite pratiquées, d'abord toutes les deux heures, puis toutes les trois heures, et enfin deux fois par jour en augmentant progressivement les doses de pénicilline parfois jusqu'à 30 millions d'unités.

Nous ne nous étendrons pas sur cette dernière méthode dont tous les détails accompagnent l'observation figurant dans cette thèse.

Mais la désensibilisation est-elle durable ? Certes, le recul de temps nous manque pour savoir si elle est permanente. Toutefois, les infirmières désensibilisées par ALEXANDER, n'ont pas présenté, pendant trois ans, une seule manifestation anaphylactique, bien qu'elles aient continué leurs fonctions dans le service de vénérologie, ce qui semblerait démontrer le succès de cette méthode.

Néanmoins, des échecs ont été signalés, mais ils résultaient le plus souvent d'une désensibilisation incomplète : ainsi FARMER ne dépassait pas la dose de 5.000 unités. Dans ce cas, il n'y a rien de surprenant à ce que réapparaissent des manifestations allergiques.

Nous venons de voir les moyens d'éviter les manifestations anaphylactiques à la pénicilline mais en cas de maladie d'Osler, survenant chez un sujet allergique à cet antibiotique, le problème thérapeutique se trouve compliqué.

Nous ne pouvons administrer la pénicilline sans nous soucier des risques, car nous exposerions le malade à un shock mortel.

Administrer des antihistaminiques en même temps que la pénicilline, selon la méthode de BECK ? C'est une des possibilités, mais de nombreux auteurs prétendent que les antihistamini-

ques affaiblissent les moyens de défense de l'organisme.

Changer d'antibiotique ? Les cas de guérison clinique sont peu fréquents, la pénicilline restant l'antibiotique de choix. A vouloir à tout prix suivre cette voie, surtout si le diagnostic n'a pas été fait précocement, nous nous exposons à des rechutes dès l'arrêt du traitement, et à trouver des lésions valvulaires importantes avec gîtes infectieux profonds, où la pénicilline donnée ultérieurement ne pourra exercer totalement son action bactéricide.

Nous aurons alors peu de chance d'aboutir à une guérison clinique. D'autre part, l'antibiogramme peut révéler d'emblée un germe ne réagissant qu'à la pénicilline.

Dans ce cas, comme dans l'autre, une seule attitude thérapeutique est possible : l'emploi de la pénicilline après désensibilisation.

L'observation clinique qui suit illustre ce que nous venons d'exposer.

OBSERVATION

-:-

(jusqu'à présent inédite et qu'a bien voulu nous confier M. PASTEUR VALLERY-RADOT).

o

M. B... Gaston, 43 ans, fabricant de sommiers, entre dans le service le 23 mars 1956, pour maladie d'Osler probable, avec intolérance à la pénicilline.

Le début de la maladie remonte au mois de septembre 1955, date à laquelle sont apparues une asthénie marquée, des courbatures, des sueurs abondantes, tandis que la fièvre s'élevait progressivement à 39°, accompagnée de frissons et de claquements de dents. Le médecin traitant découvre alors un souffle systolique de pointe jusqu'alors ignoré chez ce malade indemne de toute manifestation cardiopathique antérieure. Sans qu'une hémoculture soit pratiquée, on entreprend un traitement par l'érythromycine qui entraîne une chute thermique rapide. Le malade reprend alors son travail malgré une asthénie persistante et intense.

Le 10 novembre 1955, une amaurose droite d'installation rapide révèle une thrombose rétinienne droite. La température s'élève rapidement à 40°, accompagnée de frissons. L'hypothèse d'une endocardite lente est alors envisagée. Une hémoculture est pratiquée qui se révèle négative. Néanmoins, un traitement à la pénicilline est entrepris.

Dès la première injection de cet antibiotique, survient une syncope immédiate, avec chute ten-

sionnelle à 9 de maxima (normalement 13). Cette réaction brutale associée à une poussée urticaire brusque, survenue déjà en 1950, lors d'une injection de pénicilline pour fracture de côtes, fait conclure à une intolérance à la pénicilline.

On institue alors un traitement associant érythromycine, terramycine et sanclomycine. Le syndrome général s'amende en deux mois, et le malade reprend progressivement son travail, tout en restant sous traitement, tout arrêt thérapeutique entraînant une reprise de la fièvre. Le malade demeure cependant très asthénique, l'amai-grissement paraît avoir été important (28 kg aux dires du malade).

Au début de février 1956, un nouvel accident thrombo-embolique, localisé cette fois au membre supérieur droit est découvert tout à fait par hasard, par le médecin traitant. Les pouls radial et huméral droits sont abolis, le pouls axillaire est à peine perçu, les battements de l'artère sous-clavière droite paraissent normaux. Quelques signes discrets d'ischémie accompagnent ces troubles et prédominent aux avant-bras. La fièvre réapparaît, oscillant entre 37°5 et 38°5, semblant réagir de moins en moins au traitement. Monsieur DOMART est appelé en consultation et le malade se résigne alors à entrer dans le service le 23 mars 1956.

- La fièvre est à 39°, l'asthénie extrême.

- Le coeur est régulier, les bruits sont bien frappés. On perçoit un souffle systolique de pointe très intense, qui est rapporté à une insuffisance mitrale organique certaine.

- La rate est palpable,

- L'hépatomégalie est ferme et indolore, imputée à une intoxication éthanolique certaine.

- Les signes de thrombose du membre supérieur droit sont nets.

- Le fond d'oeil montre à droite une papille atrophique.

- Dans le culot urinaire, 3.960 leucocytes et 4.125 hématies par minute.

- La formule sanguine révèle 3.500.000 hématies, 11.400 leucocytes, et 75 % de polynucléaires neutrophiles.

Par contre, on ne retrouve aucune manifestation cutanée.

Enfin, la recherche d'une porte d'entrée fait découvrir plusieurs foyers d'infection dentaire, ainsi qu'une amygdalite cryptique bilatérale.

Des cinq hémocultures pratiquées, une seule se montre positive et son germe est identifié à l'Institut Pasteur, comme étant du streptococque Mitis, sensible à la pénicilline, un peu moins sensible à la streptomycine, mais résistant aux autres antibiotiques.

Etant donné l'intolérance du malade à la pénicilline, on lui administre le traitement suivant associant streptomycine 2 g, chloramphénicol à dose progressivement croissante de 0,50 à 3 g et cortancyl 35 mg.

La fièvre cède alors, l'asthénie régresse, mais une nouvelle hémoculture se révèle positive.

Malgré une hyperleucocytose à 17.000 avec polynucléose neutrophile à 90 %, le malade quitte le service sur sa demande le 28 avril 1956, tout en continuant le même traitement chez lui. La température oscille de 37° à 40° d'un jour à l'autre.

Le 14 mai 1956, nouvelle manifestation thrombo-embolique localisée cette fois-ci à la jambe gauche. Les pouls pédieux et tibial postérieur sont à peine perçus. Les téguments du pied et du mollet sont froids et leur lividité dessine une chaussette qui ne remonte pas au-delà du tiers moyen de la jambe.

La température oscillante et l'asthénie persistante entraînent une deuxième hospitalisation du malade.

Monsieur PASTEUR VALLERY-RADOT conseille alors une désensibilisation à la pénicilline selon la méthode des auteurs italiens, les autres antibiotiques se révélant inefficaces.

Après un test intra-dermique à 10 unités qui se montre faiblement positif, le traitement de désensibilisation est entrepris le jour-même de l'entrée sous couvert d'anti-histaminique (Aphilan.R : 4 comprimés).

Le détail du traitement est précisé par le tableau suivant.

TRAITEMENT DE DESENSIBILISATION A LA PENICILLINE

PENICILLINE		total/jour	APHILAN R	COURBE THERMIQUE
détail				
14 mai - 20 U. toutes les 2 heures (intra-dermique)		160 U.	4 comp.	oscillante
15 mai - 20 U. toutes les 2 heures (intra-dermique)		240 U.	"	"
16 mai - 40 U. toutes les 2 heures (sous-cutanée)		960 U.	"	"
17 mai - 100 U. toutes les 2 heures (sous-cutanée)		1.200 U.	"	"
18 mai - 500 U. toutes les 2 heures (sous-cutanée)		6.000 U.	"	"
19 mai - 500 U. toutes les 2 heures (intra-musculaire)		6.000 U.	"	"
20 mai - 1000 U. toutes les 3 h. (intra-musculaire)		8.000 U.	"	"
21 mai - 5000 U. 2 fois par jour (intra-musculaire)		10.000 U.	"	"

22 mai	- 10.000 U. le matin 20.000 U. le soir (I.M.)	30.000 U.	"	"
23 mai	- 20.000 U. le matin 30.000 U. le soir (I.M.)	50.000 U.	"	"
24 mai	- 50.000 U. le matin 50.000 U. le soir (I.M.)	100.000 U.	3 comp.	"
25 mai	- 50.000 U. le matin 100.000 U. le soir (I.M.)	150.000 U.	"	"
26 mai	- 200.000 U. le matin 500.000 U. le soir (I.M.)	700.000 U.	"	"
27 mai	- 1.000.000 U. le matin 1.000.000 U. le soir (I.M.)	2.000.000 U.	"	"
28 mai	- 3.000.000 U. le matin 7.000.000 U. le soir (I.M.)	10.000.000 U.	"	3800 courbe stable
29 mai	- 10.000.000 U. le matin 10.000.000 U. le soir (I.M.)	20.000.000 U.	"	380
30 mai	- 15.000.000 U. le matin 15.000.000 U. le soir	30.000.000 U.	"	3709

PENICILLINE		APHILAN R. COURBE THERMIQUE	
Détail		Total/jour	
31 mai - 15.000.000 U. le matin 15.000.000 U. le soir (I.M.)		30.000.000 U.	
1er juin - d°		3 comp. 37°6	
2 " "		" 36°9	
3 " "		" 36°7	
		" 36°7	

La première injection de 20 unités de pénicilline pratiquée en intradermique, provoque une légère rougeur locale avec prurit discret et passager. Toutes les autres injections sont parfaitement supportées sans aucun trouble local ni général, et ce jusqu'à la dose de 30 millions d'unités, en deux injections intra-musculaires quotidiennes.

La fièvre qui variait entre 37°5 et 39° avant l'hospitalisation persiste dans ses oscillations jusqu'à ce que fut atteinte la dose de 20 millions d'unités de pénicilline. Dès lors elles disparaissent et la température revint à la normale pour y demeurer.

L'hémoculture est négative, le culot urinaire est normal et la vitesse de sédimentation est à 48 - 78.

Le 3 juin, un élément éruptif rose vif, évoquant un érythème noueux apparaît dans la région deltoïdienne. La température n'est pas influencée, l'élément est isolé et indolore. Le lendemain, il apparaît franchement enchassé dans le derme, de couleur rouge vif, presque violacé, toujours indolore et isolé. Était-ce une manifestation d'intolérance ? - Dans ce cas une élévation thermique même légère aurait accompagné cet élément. Il semblerait plus logique de rapporter cet élément à la maladie d'Osler.

Le traitement est poursuivi jusqu'au 28 juin avec 30 millions d'unités de pénicilline, et le malade quitte l'hôpital le 3 juillet 1956. La vitesse de sédimentation est alors à 26 - 50, la formule sanguine révèle 4.300.000 hématies, 7.600 leucocytes; et 46 % de polynucléaires neutrophiles.

Dans les mois qui suivent sa sortie de l'hôpital, le malade présente une dyspnée d'effort progressive, devenant par la suite permanente,

avec crises paroxystiques nocturnes, mais pas de clochers fébriles, d'hématuries, ni de douleurs des membres.

En février 1957, la dyspnée est permanente, intense, accompagnée d'expectoration muco-purulente et d'asthénie importante. Mais on ne note pas de frissons, de sueurs abondantes, d'éruptions cutanées, ni d'hématuries. Quant à la température, elle n'est pas prise depuis un mois.

Le malade est alors hospitalisé le 25 mars 1957. Il présente à son entrée une fièvre à 39°, un bruit de galop, un souffle systolique de pointe, irradiant à l'aisselle, une hépatomégalie importante et des oedèmes des membres inférieurs. Malgré cet état de défaillance myocardique sévère, nous craignons une rechute de la maladie d'Osler. Sous l'action du traitement par la digitale, les sédatifs nervins, les diurétiques mercuriels et le régime désodé, la fièvre régresse en trois jours. La formule sanguine est normale, la vitesse de sédimentation à 24-50, l'hémoculture négative, le culot urinaire révèle 6.100 hématies minute, et 600 leucocytes. L'albuminurie est à 0,25 g et disparaît en quelques jours.

Les signes cliniques et biologiques infirment nos craintes; la fièvre était certainement liée à la défaillance myocardique. Toutefois, nous ne pouvons encore affirmer la guérison de cette maladie d'Osler, et peut-être vaut-il mieux parler de sédation prolongée, mais ce n'est pas là le sujet de notre propos.

Le malade quitte alors l'hôpital le 13 avril 1957 et poursuit chez lui le traitement suivant: digitaline en cure discontinue et prolongée, régime désodé et hypocalorique.

DISCUSSION

-:-

Dans ce cas de maladie d'Osler traitée par désensibilisation à la pénicilline, plusieurs critiques pourraient nous être adressées.

1 Tout d'abord, celle d'avoir affirmé l'allergie sur une urticaire et une syncope apparues après pénicillinothérapie. En effet, aucun contrôle de sensibilisation certaine ne fut pratiqué avant la désensibilisation faite en mai 1956. En faisant des tests, cuti-réaction d'abord, puis si besoin est, des intradermo-réactions à 10 et à 100 unités, peut-être aurions-nous eu la surprise d'avoir des résultats négatifs. Nous aurions alors gagné six mois dans l'application de la pénicillinothérapie et peut-être évité des accidents thrombo-emboliques ultérieurs.

Certes, une intradermo-réaction à 10 unités fut faite à son entrée, lors du 2ème séjour ; elle se révéla faiblement positive. Mais ne faut-il pas voir là une réaction due à une sensibilité exagérée du tissu cutané vis-à-vis du traumatisme occasionné par l'injection.

Ou alors, l'injection de pénicilline reçue en 1950 aurait été allergisante, expliquant la syncope à la 2ème injection et dans ce cas la désensibilisation à la pénicilline était absolument nécessaire.

2 D'autre part, lors de son premier séjour, nous avons employé la streptomycine et le chloramphénicol bien que l'Institut Pasteur ait répondu : activité faible pour le premier, sans action pour les autres antibiotiques à

l'exception de la pénicilline qui était très active.

S'il est fréquent que l'action thérapeutique d'un antibiotique soit en contradiction avec les réponses fournies par l'antibiogramme, dans le cas de M. B... les signes cliniques et biologiques ne montrent qu'une amélioration incomplète (fièvre oscillante atteignant 38°2 le jour de sa sortie, nouvelle hémoculture positive, hyperleucocytose avec polynucléose à 90 %). Alors, pourquoi poursuivre ce traitement inopérant quand le malade retourne chez lui ? Peut-être aurait-il mieux valu, au bout de quinze jours d'insuccès, pratiquer des tests et traiter par désensibilisation à la pénicilline car malgré tout cette endocardite était de pronostic sérieux, deux accidents thrombo-emboliques étant déjà apparus. En opérant ainsi, nous aurions évité le troisième accident survenu en mai 1956.

Mais il faut alors remarquer que nous nous trouvions en présence d'un malade demandant à quitter l'hôpital dès qu'une amélioration se faisait sentir et chez qui toute thérapeutique de longue durée était par conséquent vouée à l'échec. Il est heureux pour nous que nous n'ayions pas eu d'accidents plus graves à déplorer.

3. En ce qui concerne la désensibilisation à la pénicilline, nous avons atteint une dose quotidienne maxima de 30 millions d'unités par voie intramusculaire. Une possibilité s'ouvrait à nous : "faire par voie veineuse des perfusions lentes subcontinues" telles que le conseille SIGUIER de manière à obtenir une pénicillinémie de 30 à 100 unités par cm^3 . Dans le cas qui nous concerne, était-ce vraiment nécessaire ? Probablement pas si l'on considère que le malade ne fit aucune rechute dans l'année qui suivit.

4 Quant à la nouure apparue le dernier jour de la désensibilisation, et que nous avons attribuée à la maladie d'Osler, peut-être exprimait-elle une réaction de sensibilisation à la pénicilline.

5 En outre, devions-nous arrêter la pénicillinothérapie alors que la vitesse de sédimentation était à 26-50 et traduisait encore un processus évolutif ? Nous aurions dû la poursuivre quelque temps afin d'obtenir une amélioration plus complète.

Là encore, l'indocilité du malade nous empêcha de suivre cette voie, M. B... désirant à tout prix quitter l'hôpital.

6 Enfin, lors de son séjour en 1957, les craintes d'une rechute associée à une défaillance myocardique semblaient justifiées : fièvre à 39° - hématurie microscopique - albuminurie - vitesse de sédimentation à 24-50.

En effet, l'insuffisance cardiaque pouvait être secondaire aux lésions valvulaires déterminées par une maladie d'Osler actuellement guérie, ou bien à une rechute.

Dans le cas que nous vous soumettons, la 2ème hypothèse est à rejeter, tous les signes ayant régressé sans le concours de la pénicilline.

CONCLUSIONS

-:-

En conclusion :

Nous vous avons présenté le cas d'un sujet atteint d'endocardite lente d'Osler, allergique à la pénicilline et chez qui le traitement échoua malgré l'association de terramycine, érythromycine et sanclomycine, d'abord, de chloramphénicol et de streptomycine ensuite.

La pénicilline étant le seul antibiotique auquel il réagissait, deux voies thérapeutiques étaient alors possibles, la méthode de BECK associant au cours de la même injection pénicilline et antihistaminique, et la méthode par désensibilisation que nous avons employée avec succès puisqu'aucune rechute n'est apparue depuis l'an dernier. Suivre une autre voie équivalait à provoquer chez ce malade une des nombreuses manifestations allergiques que nous avons exposées au début de cette thèse. Ce malade, selon toute vraisemblance aurait alors fait un choc anaphylactique.

Mais s'agit-il d'une guérison réelle de la maladie d'Osler ? Il nous est difficile de répondre actuellement. Toutefois, si l'on s'en réfère au recul d'un an que nous avons, nous pouvons déjà parler de sédation prolongée

Malgré tout, le pronostic est très réservé en raison de l'apparition d'une insuffisance cardiaque précoce et d'un traitement plus ou moins bien suivi par le malade.

-:-

Vu :
Le Président :
signé: PASTEUR VALLERY-RADOT

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- I - ALEXANDER L.J.
Desensibilization of the penicillin sensitive patient
J. of Allergy 26 nr 2, 23 (1953)
- 2 - BADER M., BADER R., FRIEDBERG C.K.
Causes of failure in treatment of subacute bacterial endocarditis
J.A.M.A. 148 nr 17, 1498 (1952)
- 3 - BECK C.A.
Subacute bacterial endocarditis in Penicillin sensitive patient
J.A.M.A. 153 nr 13, 1170 (1953)
- 4 - BIERLEIN K.J.
Repeated anaphylactic reactions in a patient highly sensitized to penicillin
Ann. Allergy 14 nr 1, 35 (1956)
- 5 - BERGER A.J., EISEN B.
Feasibility of skin testing for penicillin sensitivity
J.A.M.A. 159 nr 3, 191 (1955)
- 6 - COLEMAN M., SIEGEL B.B.
Studies in penicillin hypersensitivity II. the significance of penicillin as a contaminant
J. of Allergy 26 nr 3, 253 (1955)
- 7 - DOMART A.
Les difficultés du traitement de la maladie d'Osler
Acquisitions Médic. Récentes (1957)

- 8 - ETTER R.L., MERRYMAN G.
Anaphylactic shock and death due to penicillin.
Ann. of Allergy 12 nr 4, 453 (1954)
- 9 - FEINBERG S.F., FEINBERG A.R.
Penicillin anaphylaxis : non fatal and fatal reactions
J.A.M.A. 152 nr 114-119 (1953)
Allergy to penicillin
J.A.M.A. 160 nr 9, 778-779 (1956)
- 10 - FISHER S.
Feasibility following penicillin injection
Ann. Int. Med. 40 1227-1230 (1954)
- 11 - FRIETEL D., ANTOINE B., DUCROT H.
Néphrites et allergie
Rev. Praticien 5, n° 19, 1975 (1955)
- 12 - FROMENT R., J. THIVOLET
Comment conduire actuellement le traitement de l'endocardite infectieuse
Rev. Praticien 6 - N° 17, p. 1867 (1956)
- 13 - GUTMANN M.J.
Dangerous drug allergies I. urticaria gigantea of the serum sickness type due to penicillin
In Quart. Rev. Appl. Immunol. 7 nr 3, 266 (1953)
- 14 - HALPERN
Accidents allergiques graves provoqués par la pénicilline
Concours Médical 78 n° 22 2605
- 15 - HARVIER P.
Le traitement des endocardites lentes
Revue Praticien 6 - N° 17, p. 1823 (1956)

- 16 - HIGGINS, ROTHCHILD
Fatal anaphylactic shock from procaine
penicillin
The New England J. of Med. 247 nr 17,
644 (1952)
- 17 - HOLLER G., KUMER L., KOLLERT L., KOPF
Allergy to penicillin
Quart. Rev. All. Appl. Immunol. 7 nr 3,
255 (1953)
- 18 - KARCHER K.H.
Allergy to penicillin as therapeutic
impairment that should be taken seriously
J.A.M.A. 156 nr 13, 1290. (1954)
- 19 - KERN, WIMBERLEY
Penicillin reactions ; their nature,
growing importance, recognition, manage-
ment and prevention
Am. J. M. Sc. 226, 357 (1953)
- 20 - NUDELMANN P.L.
Anaphylactic penicillin reactions
J.A.M.A. 163 nr I, 80 (1957)
- 21 - O'DRISCOLL D.J.
Desensitization of nurses allergic to
penicillin
Brit. Med. J. nr 4937, 473 (1953)
- 22 - PASTEUR VALLERY-RADOT et B.N. HALPERN
Introduction à l'étude des maladies
allergiques
Rev. Praticien 5, n° 19, 1987 (1955)
- 23 - PASTEUR VALLERY-RADOT
Manifestations allergiques cutanées
Rev. Praticien 5 N° 19, 1987 (1955)
- 24 - PETERS G.A., HENDERSON L.L., PRICKMANN L.E.
Anaphylactic penicillin reactions :
three non fatal cases of reactions to

oral penicillin with positives skin tests
and one fatal case following intramuscular
penicillin
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 30 nr 26
634 (1955)

- 25 - V. RICHARD, R. GIACARDY, BOSCOQ et LEFEVRE
Un cas d'endocardite à streptocoque viri-
dans d'origine dentaire traitée par
l'érythromycine
Soc. Méd. Bordeaux (5 juillet 1956)
- 26 - ROBERTS A.E.
Occupational allergic reactions among
workers in penicillin manufacturing plant
Quart. Rev. All. 8 nr I 10 (1954)
- 27 - ROSENTHAL A.
Eight fatal anaphylactic reactions to
penicillin
J.A.M.A. 156 nr I 88 (1954)
- 28 - STERLING A.
Anaphylactic shock following penicillin
therapy in bronchial asthma
J. of Allergy 24 nr 6, 542 (1953)
- 29 - WOLFROMM R. et LIACOPOULOS
Les méthodes de diagnostic biologique
en Allergie
Rev. Praticien 5 N° 19, 1993 (1955)

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--:-

